

## ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ РАН У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАНЬОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ

©А. О. Ковальчук

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ:** У роботі досліджено особливості регенерації опікових ран у експериментальних тварин при проведенні ранньої некректомії опікового струпа із подальшим закриттям ранового дефекту сучасними гідрогелевими пов'язками та сорбуючими губчастими засобами. Експериментально доведено, що застосування гідрогелевих засобів на етапах раннього хірургічного лікування безпородних білих щурів сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** опіки, некректомія, гідрогелеві засоби, регенерація.

**Вступ.** Для напрямленої корекції репаративної регенерації пошкоджених термічним фактором тканин на сьогоднішній день використовують різноманітні лікарські форми препаратів з різним механізмом дії [1–5]. Результатом неадекватного консервативного лікування опіків може бути розвиток рубцевих деформацій і контрактур у обпечених хворих в періоді реконвалесценції [6]. Оптимізація методик місцевого лікування постраждалих від опіків є важливим завданням сучасної комбустіології.

На сьогодні при опікових ураженнях одним із стратегічних підходів до оптимізації лікування ран вважають забезпечення вологого мікроклімату [7]. За такої умови запобігається надмірне висихання тканин і заглиблення некрозу. У вологому середовищі імунокомпетентні клітини і клітини власне шкіри значно швидше здійснюють міжклітинну взаємодію, екскрецію позаклітинного матриксу та цитокінів, прискорюється проліферація кератиноцитів і ендотеліоцитів [8–11], краще зберігається водний баланс глибоких структур, розташованих під епідермісом [12–14].

Велика увага науковців спрямована на розробку ранових засобів з підсиленою сорбційною спроможністю та покращеними дренажними властивостями. Останнім часом у комбустіології все частіше застосовують комбіновані ранові покриття, які включають біосинтетичні регенеративні компоненти.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальне дослідження проведено на 192 безпородних статевозрілих білих щурах масою 250–300 г. Згідно з європейською конвенцією про гуманне поводження з лабораторними тваринами опік наносили під загальним ефірним наркозом за методикою Regas F. C., Ehrlich H. P. (1992) [15]. Методика виконання експериментальної травми передбачала контактний опік III–IV ступенів звільненої від шерсті шкіри спини. Опік наносили мідною пластиною, яку попередньо розігрівали в кип'яче-

ній воді при температурі 97–100 °С, а потім щільно прикладали до шкірної поверхні піддослідної тварини впродовж 20 секунд, при цьому площа опіку становила 10–15 % поверхні тіла.

Усіх піддослідних тварин поділили на 3 групи. До складу контрольної групи увійшли 8 здорових тварин. До складу першої групи віднесли 24 тварини з опіковою травмою, лікування яких включало проведення некректомії на 6 добу після травми з подальшим закриттям ран гідрогелевими монопов'язками; до другої групи віднесли 24 тварини, яким проводили раннє хірургічне лікування з використанням гідрогелевих монопов'язок; до третьої групи віднесли 24 тварини, яким проводили раннє хірургічне лікування з використанням сітчастих гідрогелевих пов'язок та поліуретанових адсорбентів.

Після проведення некректомії та закриття ран гідрогелевими та сорбуючими засобами звертали увагу на прозорість первинних пов'язок та наявність виділень під ними, щільність їх прилягання до рани, загальний об'єм гелевої субстанції. При зміні кольору та помутнінні гелевого субстрату пов'язки на поверхні рани замінювали. Виражене просякання ексудатом вторинних пов'язок також вказувало на потребу їх заміни на поверхні первинних пов'язок.

Оцінювали площу опікових ран, визначених попередньо при первинному огляді після експериментально індукованої травми, зіставляли з площею ранових поверхонь обпечених тварин під час лікування. Звертали увагу на стан шкірних покривів та опікових ран, репаративні процеси у ранах, крайову епітелізацію, колір та рельєф грануляційної тканини, характер запальних процесів, зокрема ексудативні явища в ранах тощо.

У тварин I групи після проведеної некректомії та гемостазу кровоточивих ділянок (на 6 добу після травми) рани закривали напівпроникним гідрогелевим монопокриттям «Aqua-Gel». Препарат є композицією натуральних і синтетичних полімерів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

(полівінілпіролідон, поліетиленгліколь) у воді. Для лікування ран у піддослідних тварин II групи застосовували аналогічне гідрогелеве монопокриття.

Тактика лікування ран у піддослідних тварин III групи передбачала використання покриття «SanoSkin-Net» в якості первинної пов'язки, та сорбуючого покриття «SanoSkin-Foam», що використовувалось як вторинна пов'язка. Перев'язувальний матеріал складається із води і акрилових сполук, отриманих в результаті радикальної полімеризації гідрофільних мономерів (акрилової кислоти, полівінілпіролідону). Пов'язка складається з бавовняно-полістиролової сітки, на яку наносять прозорий гель, який може поглинути надлишок ексудату, що в 15 разів перевищує його власну вагу. Пов'язку «SanoSkin-Foam» в якості вторинного покриття наклали на поверхню сітчастої гідрогелевої пов'язки. Сорбуюча губка виконана з м'якої дрібнопористої поліуретанової піни і за рахунок ефекту вертикальної капілярності забезпечує всмоктування та утримання надлишкових виділень з поверхні рани.

**Результати й обговорення.** Визначення особливостей репаративної регенерації уражених

термічним фактором шкірних покривів при проведенні хірургічної некректомії уражених тканин в різні терміни опікової хвороби дає можливість виявити важливі відмінності патогенезу ранового процесу. Такі дослідження є визначальними у процесі формування тактики і стратегії лікування хворих із термічною травмою.

На 6 добу після травми (рис.1) проводили некректомію опікового струпа, після чого рани закривали пов'язками з антисептиками.

Для вирішення поставленого завдання спостереження проводили на 7, 14, 21 добу після експериментально індукованої опікової травми. Вищевказані часові параметри досліджень відповідають II фазі перебігу ранового процесу. Саме в цьому періоді рана виповнюється новоутвореною грануляційною тканиною, яка є важливим матеріалом для дослідження репаративної регенерації в опіковій рані.

У ході експерименту на 7 добу після нанесення опікової травми при об'єктивному огляді ділянки ураження у тварин контрольної групи спостерігалась тьмяна грануляційна тканина з ділянками паранекрозу, набряком підлеглих тканин, вираженою ексудацією з ранової поверхні (рис. 2).



Рис. 1. Ділянка деструкції дерми у піддослідної тварини на 6 добу експерименту. Щільний опіковий струп.



Рис. 2. Дерматомна некректомія уражених тканин у піддослідної тварини на 7 добу експерименту.

Загалом, на 7 добу після нанесення травми, при проведенні традиційного хірургічного лікування в опікових ранах контрольної групи тварин відмічаються залишкові ділянки некротичної дерми, пригнічення формування грануляційної тканини, глибока деструкція сполучнотканинних елементів.



Рис. 3. Фіксоване на рані гідрогелеве покриття (7 доба після травми).

Після обробки операційного поля антисептиками в ділянці опіку III ступеня видаляли некротичні шари дерми за допомогою дискового електродерматомата, проводили гемостаз та закривали рани вологозберігаючими покриттями, фіксацію яких здійснювали шляхом контурного бинтування. В подальшому, через кожні 24 години об'єктивно оцінювали стан пов'язки та ранової поверхні.

Методика лікування включала заміну гідропов'язки на ранах через кожні 2 доби. Однак у 15 піддослідних щурів II групи впродовж перших двох днів та в 9 тварин цієї ж групи впродовж перших трьох днів через кожні 24 години проводилась додаткова заміна гідропов'язки. При цьому спостерігалось помутніння та втрата прозорості гідрогелевої субстанції, що свідчило про повне насичення сорбуючого шару гелю запальним ексудатом. Між рановою поверхнею та гідрогелевою пов'язкою відмічались поодинокі острівцеві скупчення серозно-геморагічних виділень. Вказані ускладнення також розвивались після капілярної кровотечі з поверхні рани, в таких випадках між гідропов'язкою та рановою поверхнею виявляли згустки крові.

Таким чином, використання гідрогелевих ранових покриттів при лікуванні глибоких опіків приводить до зменшення запальної реакції та покращення морфології як новоутвореної грануляційної тканини, так і глибоких тканин ушкодженої шкіри. Однак слід визнати, що локальне накопичення виділень під гідрогелевим шаром пов'язки в результаті кровотечі або надмірної серозно-геморагічної ексудації є патологічною передумовою для розвитку запальних явищ у післяопераційній рані.

Хірургічне лікування із застосуванням гідрогелевої пов'язки проводили через 24 години після травми. Для закриття ран використовували лікувальну композицію, що містить натуральні і синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон та поліетиленгліколь. Вказані засоби належать до сучасних гідрогелевих покриттів III покоління (рис. 3).

У III групі спостережуваних тварин досліджували ефективність раннього хірургічного лікування із застосуванням гідрогелевої композиції, носієм якої є трикотажна бавовняно-полістиролова сітка. Вказаний засіб належить до сучасних гідрогелевих ранових покриттів III покоління. Гідрофільна гелева субстанція препарату включає компоненти полімерів акрилової кислоти.

Як і в попередній групі тварин, некректомію проводили на 2 добу після травми. Важливим етапом операції був адекватний гемостаз. Ділянки капілярної кровоточивості ушивали вузловими швами. Операційне поле промивали розчинами антисептиків та просували стерильними серветками. На операційній рані після гемостазу фіксували сітчасте гідрогелеве покриття, поверх якого накладали сорбуючу поліуретанову губку (рис. 4, 5). В таких умовах при надмірній серозно-геморагічній ексудації ранові виділення активно дрениувалися в основу поліуретанового сорбуючого покриття через отвори сітчастого гідропов'язки. Гелева субстанція сітчастого покриття при адсорбції ранових виділень збільшувалась в об'ємі, при цьому зміна кольору та помутніння гелевої маси були показаннями до заміни вказаної первинної пов'язки на поверхні ран у 12 тварин III групи через 24 години після операції. Загалом всім тваринам даної групи до 7 дня експерименту з метою активної абсорбції виділень та профілактики накопичення ексудату під первинною пов'язкою через кожні 3 доби проводили заміну як первинного гідрогелевого, так і вторинного поліуретанового покриттів на ранових поверхнях. При цьому гелева субстанція була переважно прозорою, лиш місцями спостерігалось

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

незначне її помутніння. А на поверхні вторинної пов'язки відмічались ознаки просякання її сероз-

но-геморагічним ексудатом, що підтверджувало її високу сорбуючу спроможність (рис. 6).



Рис. 4. Фіксоване на рані сітчасте гідрогелеве покриття після проведеної некректомії.

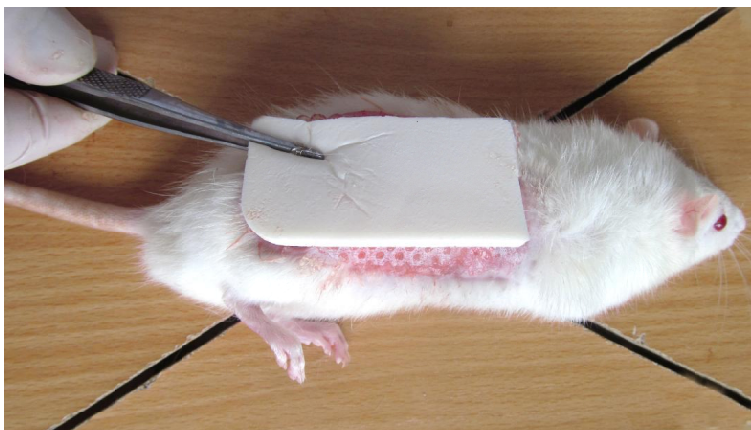


Рис. 5. Фіксація сорбуючої поліуретанової губки на поверхні первинного покриття після проведеної некректомії.

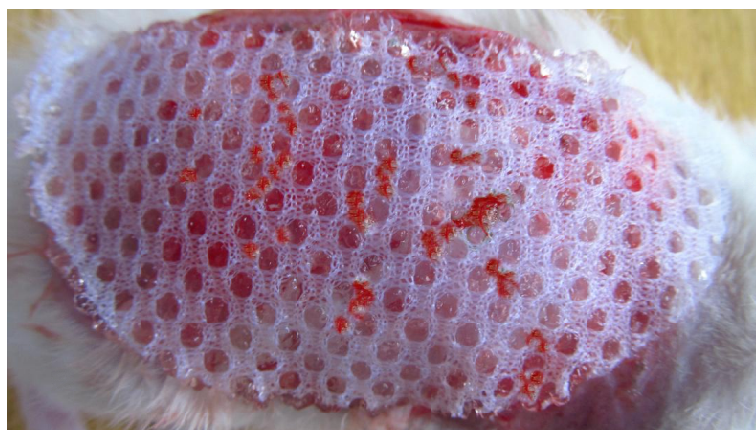


Рис. 6. Збільшена в об'ємі гелева субстанція сітчастого покриття в результаті абсорбції ранового ексудату (третя доба перебування пов'язки на рані).

Використання запропонованого первинного та вторинного покриття приводить до значного покращення морфології рани та прилеглих шарів шкіри експериментальних тварин. Спостерігається активне формування грануляційної тканини при відсутності гнійного запалення. Запальний інфільтрат проникає в прилеглі тканини, проте вира-

женість інфільтрації є меншою, порівняно з попередніми групами.

На 14 добу після нанесення опікової травми при проведенні традиційного лікування на поверхні гранулюючих ран виражена серозно-гнійна ексудація. Місцями грануляції в'ялі з блискучою поверхнею (рис. 7).



Рис. 7. Опіковий струп з ділянкою гнійного запалення (14 доба після травми).

Ушкоджена ділянка шкіри вкрита грануляційною тканиною з розвинутою судиною сіткою.

В крайових зонах рани на поверхні грануляцій відбувається утворення острівців епітелізації, джерелом якої є збережені тканини та придатки шкіри, проте площа епітелію є незначною. Уповільнення процесів епітелізації рани є наслідком високої запальної активності та порушення процесів кровопостачання регенерату. Проте ріст епітелію свідчить про початок фази епітелізації регенерату.

Використання гідрогелевих монозасобів для закриття опікового дефекту приводить до оптимізації процесів регенерації шкіри.

Так, на 14 добу після травми гідропов'язки фіксовані на ранах, однак місцями спостерігаються ділянки їх вираженого помутніння в проекції осередків серозно-гнійних виділень. Гідрогелевий субстрат легко видаляється з поверхні ран без травматизації молодого регенерату. По периферії ран виражена крайова епітелізація, по центру – також острівцевий епітелізат.

На поверхні грануляцій відбувається формування епітеліального шару, ріст якого відбувається від крайових зон до центру дефекту (рис. 8).

За умов застосування сітчастого гідрогелевого покриття та сорбуючої поліуретанової губки відбувається утворення оптимального мікросередовища на поверхні рани, що забезпечує прискорення регенерації опікової ділянки. Після видалення сорбуючої губки відмічається повноцінна фіксація гідрогелевого покриття на рановій поверхні без виражених ознак помутніння та зміни кольору гелевої субстанції, при цьому гнійні виділення відсутні (рис. 9).

Таким чином, застосування сітчастого гідрогелевого покриття в комбінації з сорбуючою поліуретановою губкою приводить до оптимізації мікроочередження поверхні рани, що веде до зменшення інфільтрації, активізації васкулогенезу та епітелізації поверхні грануляційної тканини.

Через 21 добу після нанесення опіку в рані тварин, яких лікували традиційним методом, на поверхні ран грануляційна тканина тьмяно-рожевого кольору, з залишковими явищами серозно-гнійної ексудації (рис. 10).

У периферійних ділянках рани на поверхні грануляційної тканини утворюється шар епітеліальної тканини. При цьому товщина епітелію є незначною, що свідчить про сповільнений процес епітелізації.



Рис. 8. Ділянка грануляційної тканини під видаленою гідрогелевою монопов'язкою (14 доба після травми).

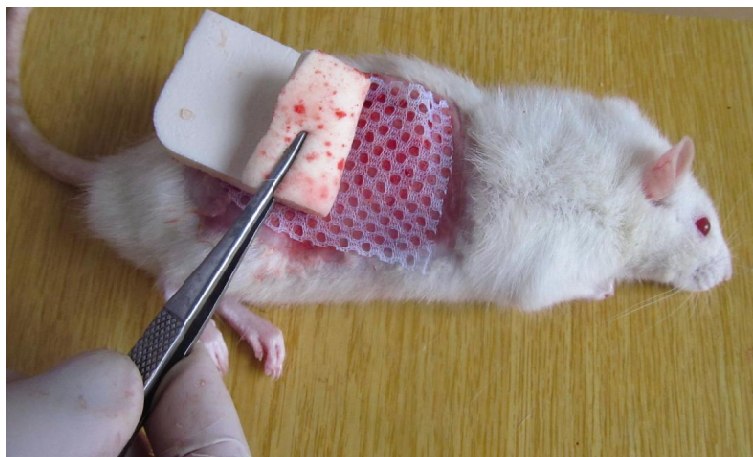


Рис. 9. Просякнуте рановим ексудатом поліуретанове покриття після відшарування з поверхні сітчастого гідрогелевого покриття (14 доба після травми).



Рис. 10. Гранулююча рана з ділянками гнійного запалення при проведенні традиційного лікування (21 доба після травми).

Застосування для закриття дефекту гідрогелевої монопов'язки приводить до оптимізації репаративних процесів в опіковій рані. Після видалення ранового покриття на 21 добу спостерігається активна крайова епітелізація, геометричні розміри ран зменшуються на  $(21,0 \pm 4,6) \%$  ( $p < 0,1$ ). Ознаки гнійної ексудації в ділянках видалення гідропов'язки виражені в меншій мірі, порівняно з 14 добою спостереження. Грануляційна тканина рожевого кольору, з ділянками капілярної кровоточивості (рис. 11).

При використанні сітчастої гідрогелевої пов'язки та сорбуючого поліуретанового покриття для закриття опікової травми виявлена найбільш повна регенерація рани. Через 21 день після термічної травми рановий дефект вистелений грануляціями рожевого кольору, що незначно кровоточить. В результаті активної крайової епітелізації загальна площа ран зменшується на  $(32,0 \pm 5,4) \%$  (рис. 12).

Нормалізація кровопостачання рани та створення оптимального мікрооточення під поверхнею сітчастої гідропов'язки приводить до повної епітелізації периферійних ділянок рани.

**Висновки.** У ході експерименту виявлена висока регенераторна спроможність гідрогелевої пов'язки з додатковим сорбуючим шаром. На всіх термінах експериментального дослідження спостерігалась повна фіксація сітчастого гідропокриття на рановій поверхні без явищ відшарування та лізису.

Перфорована структура первинної пов'язки та висока сорбуюча здатність поліуретанової губки забезпечує активний дренаж ексудату, а відтак створює оптимальні умови для місцево-лікувальної дії регенеративного субстрату, що, в свою чергу, проявляється зменшенням набряку підлеглих тканин, нормалізацією кровообігу та більш повноцінним відновленням структури ураженої дерми.



Рис. 11. Гранулююча рана під видаленою гідрогелевою монопов'язкою (21 доба після травми).



Рис. 12. Гранулююча рана під видаленою сітчастою гідрогелевою пов'язкою та сорбуючою губкою (21 доба після травми).

Комбіноване використання вторинного сорбуючого поліуретанового покриття та сітчастих гідрогелевих засобів сприяє активному дренажу виділень при надмірній ексудації, а відтак забезпечує адекватну санацію вогнищ інфікування уражених тканин.

Таким чином закриття опікових ран комбінованою композицією гідрогелевого покриття та

поліуретанової губки сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому плануємо вивчати динаміку мікробної контамінації ран у групах спостережуваних тварин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д. В. Шаблин, С. Г. Павленко, А. А. Евглевский, [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12 (часть 2). – С. 361–365.
2. Добыш С. В. Современные перевязочные средства для лечения ран во второй фазе раневого процесса / С. В. Добыш, А. В. Васильев, О. В. Шурупова // *Материалы Международной конференции* / под ред. В. Д. Федорова, А. А. Адамяна. – М., 2001. – С. 115.
3. Современные тенденции в создании биологически активных материалов для лечения гнойных ран / Н. А. Ефименко, Ф. Е. Шин, М. П. Толстых, А. С. Тепляшин // *Воен. мед. журн.* – 2002. – Т. 323, № 1. – С. 48–52.
4. Андреев Д. Ю. Современные раневые покрытия. Ч. I / Д. Ю. Андреев, Б. А. Парамонов, А. М. Мухтарова // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова*. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 98–102.
5. Адамян А. А. Современные биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении ран // *Материалы 4 Международной конференции* / под ред. В. Д. Федорова и А. А. Адамяна. – М., 2001. – С. 25–27.
6. Козинець Г. П. Опікова хвороба / Г. П. Козинець, О. Н. Коваленко, С. В. Слесаренко // *Мистецтво лікування*. – 2006. – № 12. – С. 9–15.
7. Эффективность новых гидроколлоидных раневых покрытий в лечении трофических язв нижних конечностей / Д. Ю. Андреев, В. М. Седов, С. Ф. Антонов, Б. А. Парамонов // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации*. – 2011. – С. 27–29.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

8. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect / J. A. Lohmeyer, F. Liu, S. Krüger [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 76–79.
9. Hydrogen peroxide resolves neutrophilic inflammation in a model of antigen-induced arthritis in mice / F. Lopes, F. M. Coelho, V. V. Costa [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 169–172.
10. Opasanon S. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns / S. Opasanon, P. Muangman, N. Namviriyachote // *Int. Wound J.* – 2010. – Vol. 7, № 6. – P. 467–471.
11. Park J. B. Healing of extraction socket grafted with deproteinized bovine bone and acellular dermal matrix: histomorphometric evaluation / J. B. Park // *Implant Dent.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 307–313.
12. Dermal substitution with Matriderm in burns / H. Rysseel, G. Germann, O. Kloeters [et al.] // *Burns.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 567.
13. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression / J. W. Shupp, T. J. Nasabzadeh, D. S. Rosenthal, [et al.] // *J. Burn. Care Res.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 849–873.
14. Verified centers, nonverified centers, or other facilities: a national analysis of burn patient treatment location / D. Zonies, C. Mack, B. Kramer [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 299–305.
15. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas, H. P. Ehrlich // *J. Trauma.* – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.

## **FEATURES WOUND HEALING IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL BURN INJURY DURING EARLY SURGICAL TREATMENT USING HYDROGEL REGENERATIVE VEHICLES AND SPONGIFORM SORBENT MATERIAL**

**©A. O. Kovalchuk**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** In this paper we investigate the features of regeneration of burn wounds in experimental animals during the early necrectomy eschar followed by closure of the wound defect modern Hydrogel dressings and spongy sorbent means. Experimentally proved that the use of hydrogel funds stages of early surgical treatment outbred albino rats promotes active growth of granulation tissue, reduces the inflammatory response and provides epitheliogeny effect.

**KEY WORDS:** burns, necrectomy, hydro gel means regeneration.

Отримано 4.02.2015